



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.16.1.004>

УДК 577.112:575.174.015.3:[616.12-008.331.1+616.12-008.313.2]



Буквальная Н.В. ✉, Якубова Л.В., Копыцкий А.В., Горчакова О.В., Снежицкий В.А.
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Взаимосвязи уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и G/C (+915) полиморфизма его гена с развитием фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Буквальная Н.В. – сбор материала, статистическая обработка, интерпретация полученных результатов, написание текста; Якубова Л.В. – концепция и дизайн, сбор материала, редактирование текста; Копыцкий А.В. – статистическая обработка, редактирование текста; Горчакова О.В. – определение полиморфизмов, редактирование текста; Снежицкий В.А. – обзор литературы, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Подана: 02.10.2023

Принята: 12.02.2024

Контакты: bukvalnaya1@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить связь сывороточной концентрации трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- $\beta 1$) и G/C (+915) полиморфизма его гена (TGFB1) с развитием фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. В исследование было включено 60 пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП (исследуемая группа), 60 пациентов с АГ без ФП (группа сравнения 1) и 20 здоровых добровольцев (группа сравнения 2). Содержание TGF- $\beta 1$ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Анализ полиморфизма G/C (+915) гена TGFB1 выполнен методом горизонтального электрофореза в 3%-ном агарозном геле в соответствии с протоколами реакции фирмы-производителя НПК «Литех», РФ.

Результаты. У пациентов исследуемой группы сывороточная концентрация TGF- $\beta 1$ была статистически значимо выше по сравнению с группой сравнения 1 ($p=0,003$) и группой сравнения 2 ($p=0,0000$). Генотип CC и аллель C гена TGFB1 G/C (+915) у пациентов с АГ и ФП встречались значимо чаще по сравнению со здоровыми добровольцами (28,3% против 5% и 52,5% против 30% соответственно; $p<0,05$ в обоих случаях). Отношение шансов развития ФП у пациентов с АГ и аллелем C составило 2,6 (95% ДИ 1,5–4,4) по сравнению со здоровыми добровольцами. Носительство генотипа CC у пациентов с АГ увеличивало шанс развития ФП в 7,5 раза (95% ДИ 2,3–33,7) по сравнению со здоровыми добровольцами. Сывороточная концентрация TGF- $\beta 1$ у носителей разных генотипов статистически значимо не различалась в изучаемых группах.

Закключение. Сывороточная концентрация TGF- $\beta 1$ повышена у пациентов с АГ и ФП по сравнению с пациентами с АГ без аритмии и здоровыми добровольцами. Генотип CC и аллель C гена TGFB1 G/C (+915) статистически значимо чаще встречаются у пациентов с АГ и ФП. Носительство генотипа CC и аллеля C гена TGFB1 G/C (+915) увеличивает шанс развития ФП у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, полиморфизм гена

Bukvalnaya N. ✉, Yakubova L., Kapytski A., Gorchakova O., Snezhitskiy V.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Relationships of the Transforming Growth Factor $\beta 1$ Level and the G/C (+915) of Its Gene Polymorphism with the Development of Atrial Fibrillation in Patients with Arterial Hypertension

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Bukvalnaya N. – collection of the material, statistical processing, results interpretation, text writing; Yakubova L. – concept and design, collection of the material, text editing; Kapytski A. – statistical processing, text editing; Gorchakova O. – definition of polymorphisms, text editing; Snezhitskiy V. – literature review, final approval of the manuscript for publication.

Submitted: 02.10.2023

Accepted: 12.02.2024

Contacts: bukvalnaya1@mail.ru

Abstract

Purpose. To study the relationship between the serum concentration of the transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta 1$) and the G/C (+915) polymorphism of its gene (TGFB1) and the development of atrial fibrillation (AF) in patients with arterial hypertension (AH).

Materials and methods. The study included 60 patients with AH and paroxysmal AF (study group), 60 patients with AH without AF (comparison group 1) and 20 healthy volunteers (comparison group 2). The content of the TGF- $\beta 1$ in blood serum was determined by the enzyme immunoassay. Analysis of the G/C (+915) polymorphism of the TGFB1 gene was performed by horizontal electrophoresis in 3% agarose gel in accordance with the manufacturer's reaction protocols of NPK Litekh, RF.

Results. In patients of the study group, the serum concentration of the TGF- $\beta 1$ was statistically significantly higher compared with the comparison group 1 ($p=0.003$) and comparison group 2 ($p=0.0000$). The CC genotype and the C allele of the TGFB1 G/C (+915) gene in patients with AH and AF were significantly more common than in healthy volunteers (28.3% vs 5% and 52.5% vs 30%, respectively, $p<0.05$). The odds ratio for developing AF in patients with AH and the C allele was 2.6 (95% CI 1.5–4.4) compared with healthy volunteers. Carrying of the CC genotype in patients with AH increased the chance of developing AF by 7.5 times (95% CI 2.3–33.7) compared with healthy volunteers. The serum concentration of TGF- $\beta 1$ in carriers of different genotypes did not significantly differ in the studied groups.

Conclusion. The serum concentration of the TGF- $\beta 1$ is higher in patients with AH and AF compared with patients with AH without arrhythmia and healthy volunteers. The CC genotype and the C allele of the TGFB1 G/C (+915) gene are significantly more common in patients with AH and AF. Carrying of the CC genotype and the C allele of the TGFB1 G/C



(+915) gene increases the chance of developing AF in patients with AH compared with healthy volunteers.

Keywords: atrial fibrillation, arterial hypertension, the transforming growth factor $\beta 1$, gene polymorphism

■ ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным после экстрасистолии нарушением ритма сердца, а ее осложнения (ишемический инсульт, эмболические осложнения, сердечная недостаточность (СН)) несут значимый негативный социально-экономический эффект, так как сопряжены с увеличением частоты госпитализаций, риска смерти, с ухудшением качества жизни. В настоящее время ФП встречается у 2–4% взрослого населения. Ожидается рост распространенности в 2,3 раза из-за увеличения продолжительности жизни населения в целом, а также ввиду активного поиска недиагностированной ФП [1].

Артериальная гипертензия (АГ) – наиболее распространенный этиологический фактор ФП, у пациентов с АГ риск развития ФП в 1,7 раза выше, чем у пациентов с нормальными цифрами артериального давления (АД) [1]. АГ также увеличивает риск осложнений, в частности риск развития инсульта, СН и кровотечения [1]. Повышенное АД способствует структурному ремоделированию левого желудочка (ЛЖ), которое характеризуется развитием гипертрофии, фиброза миокарда, его диастолической дисфункции с дальнейшим формированием диастолической СН. Изменения, происходящие в ЛЖ, приводят к структурному ремоделированию левого предсердия (ЛП), основные проявления которого – интерстициальный фиброз и дилатация камеры. Фиброз создает предпосылки для циркуляции волн возбуждения по предсердиям, то есть способствует появлению и стабилизации ФП [2].

Немаловажную роль в развитии фиброза играет трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- $\beta 1$), который является одним из основных профибротических цитокинов. TGF- $\beta 1$ связывается со своим рецептором и активирует сигнальную систему SMAD (Small Mothers Against Decapentaplegic), которая передает информацию в ядро и регулирует транскрипцию генов, ответственных за синтез белков внеклеточного матрикса, и, таким образом, стимулирует формирование фиброза [3]. По данным проспективного исследования показано, что более высокие уровни TGF- $\beta 1$ связаны с более обширным фиброзом ЛП, определенным по данным магнитно-резонансной томографии, а степень фиброза ЛП влияет на частоту рецидивов аритмии у пациентов с ФП [4]. Известно, что уровень TGF- $\beta 1$ генетически детерминирован, поэтому изучение полиморфизмов его гена представляет большой интерес. Ген TGF- $\beta 1$ (TGFB1) локализован в 19-й хромосоме и состоит из семи экзонов и шести интронов. На сегодняшний день обнаружено не менее десяти его полиморфизмов, расположенных в различных областях. Полиморфные варианты G/C (+915) TGFB1, приводящие к замене аргинина на пролин в 25-м кодоне, участвуют в регуляции транспорта синтезированного протеина TGF- $\beta 1$ через мембраны эндоплазматической сети и активации синтеза этого белка [5].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить связь сывороточной концентрации TGF- $\beta 1$ и G/C (+915) полиморфизма его гена (TGFB1) с развитием ФП у пациентов с АГ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 120 пациентов с АГ I, II степени. Из них 60 пациентов, исследуемая группа, были с пароксизмальной формой ФП, а 60 пациентов без ФП составили группу сравнения 1. Группу сравнения 2 составили 20 здоровых добровольцев. Критериями исключения из исследования были: АГ III степени, симптоматические АГ, клинически значимые формы ишемической болезни сердца, некоронарогенные заболевания миокарда, пороки сердца, нарушения ритма сердца (желудочковая экстрасистолия выше 2-го класса по Lowen, синдром WPW), проведение радиочастотной абляции до включения в исследование, острые воспалительные заболевания, хроническая СН с функциональным классом II и выше, нарушение функции щитовидной железы, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации 60 мл/мин/1,73 м² и ниже, нарушения функции печени, сахарный диабет, онкологические заболевания, другие тяжелые сопутствующие заболевания, способные оказывать влияние на исследуемые параметры.

Количественное определение уровня TGF- $\beta 1$ в плазме крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора Human TGF- $\beta 1$ ELISA Kit (Cat. № EH0287) на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN с построением калибровочной кривой. Метод определения основан на твердофазном «сэндвич»-варианте ИФА.

Анализ G/C (+915) полиморфизма гена TGFB1 выполнен методом горизонтально электрофореза в 3%-ном агарозном геле в соответствии с протоколами реакции фирмы-производителя НПК «Литех», РФ. Экстракция геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) проводилась из образцов крови, набранных с использованием вакуумных систем с этилендиаминтетраацетатом и комплекта реагентов для выделения ДНК из цельной крови методом магнитной сорбции производства ООО «Синтол», РФ, «М-сорб». Качественную и количественную оценку содержания ДНК в полученных препаратах проводили спектрофотометрически прибором SpectroStarNano, BMG LABTECH (Германия), при длине волны 260 нм. Реакция амплификации проводилась посредством амплификатора-термоциклера Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler по стандартной программе фирмы-производителя.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 и языка программирования «R» (версии 4.3). Описательные статистики численных показателей представлены в виде медианы с нижним и верхним квартилями (Me [LQ; UQ]). Для сравнения двух независимых групп по численному показателю использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Сравнения более двух групп по численному показателю проводили с помощью непараметрического H-критерия Краскела – Уоллиса с последующими апостериорными попарными сравнениями по критерию Данна с поправкой Бонферрони на р-значения. Сравнение распределений категориальных переменных между группами выполнялось при помощи критерия однородности χ^2 Пирсона. При числе сравниваемых групп, равном 2, и числе категорий 2 использовалась поправка Йейтса для данного критерия. При нарушении условий использования критерия

однородности χ^2 Пирсона вместо него применяли точный критерий Фишера. Отношения шансов (ОШ) развития патологии под действием факторов риска и без них определялись как экспоненты регрессионных коэффициентов соответствующих уравнений логистических регрессий. В данных уравнениях независимая переменная – бинарная индикаторная (фактор риска есть / фактора риска нет), зависимая переменная – также бинарная индикаторная (развитие патологии есть / развития патологии нет). 95%-ные доверительные интервалы (ДИ) для ОШ рассчитывались как экспоненты соответствующих ДИ для указанных регрессионных коэффициентов. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы не различались по возрасту и были сопоставимы по полу. Сравнительная характеристика групп приведена в табл. 1. Длительность анамнеза АГ у пациентов исследуемой группы была статистически значимо выше, чем у пациентов группы сравнения 1 ($p=0,002$). По индексу массы тела (ИМТ) исследуемая группа была сопоставима с группой сравнения 1. Здоровые добровольцы имели значимо меньшее значение ИМТ по сравнению как с пациентами с АГ и пароксизмальной формой ФП, так и с пациентами с АГ без аритмии ($p=0,0000$ для всех значений).

Анализ полученных данных, представленных в табл. 2, показал, что уровень TGF- β 1 у пациентов с АГ и ФП статистически значимо превышал таковой у пациентов с АГ без аритмии ($p=0,003$) и у здоровых добровольцев ($p=0,0000$). Содержание TGF- β 1 у пациентов с АГ также было выше, чем у здоровых добровольцев ($p=0,003$).

Распределение частот генотипов и аллелей изучаемого гена TGF β 1 G/C (+915) соответствовало равновесию Харди – Вайнберга во всех группах ($p>0,05$) и представлено в табл. 3. Было показано, что частота генотипа CC выше у пациентов с ФП по сравнению со здоровыми добровольцами (28,3% и 5% соответственно; $p<0,05$). Аллель C встречался статистически значимо чаще у пациентов исследуемой группы по сравнению с группой сравнения 2 (52,5% и 30% соответственно; $p<0,05$). Статистически значимых различий по частоте генотипов и аллелей гена G/C (+915) TGF β 1

Таблица 1
Общая характеристика групп обследованных
Table 1
General characteristics of the examined groups

	Группы пациентов		
	Исследуемая группа (n=60)	Группа сравнения 1 (n=60)	Группа сравнения 2 (n=20)
Возраст, лет	61,0 [58,0; 62,5]	60,0 [57,0; 62,0]	59,0 [56,0; 61,0]
Женский пол, n (%)	31 (51,7)	31 (51,7)	10 (50)
Длительность АГ, лет	16,0 [12,0; 22,5] ²	11,0 [7,0; 18,5] ¹	–
I ст. АГ, n (%)	24 (40)	23 (38,3)	–
II ст. АГ, n (%)	36 (60)	37 (61,7)	–
Длительность ФП, лет	5,0 [3,0; 8,0]	–	–
ИМТ, кг/м ²	30,8 [28,1; 34,0] ³	29,7 [27,6; 32,8] ³	24,5 [22,1; 26,3] ^{1, 2}

Примечания: ¹ $p<0,05$ – при сравнении с исследуемой группой; ² $p<0,05$ – при сравнении с группой сравнения 1; ³ $p<0,05$ – при сравнении с группой сравнения 2.

Таблица 2
Сывороточная концентрация TGF- $\beta 1$ в группах обследованных
Table 2
Serum concentration of TGF- $\beta 1$ in the examined groups

Показатель	Исследуемая группа (n=60)	Группа сравнения 1 (n=60)	Группа сравнения 2 (n=20)
TGF- $\beta 1$, пг/мл	1762,3 [1556,0; 1906,8] ^{2,3}	1541,3 [900,8; 1800,0] ^{1,3}	504,3 [231,7; 933,0] ^{1,2}

Примечания: ¹ p<0,05 – при сравнении с исследуемой группой; ² p<0,05 – при сравнении с группой сравнения 1; ³ p<0,05 – при сравнении с группой сравнения 2.

Таблица 3
Распределение генотипов и аллелей гена TGFB1 G/C (+915) у пациентов изучаемых групп
Table 3
Distribution of genotypes and alleles of the G/C (+915) TGFB1 gene in patients of the studied groups

Генетический вариант	Исследуемая группа (n=60)		Группа сравнения 1 (n=60)		Группа сравнения 2 (n=20)	
	n	%	n	%	n	%
Генотип GG	14	23,3	20	33,3	9	45,0
Генотип GC	29	48,3	27	45,0	10	50,0
Генотип CC	17*	28,3	13	21,7	1	5,0
Аллель G	57	47,5	67	55,8	28	70,0
Аллель C	63*	52,5	53	44,2	12	30,0

Примечание: * статистически значимые отличия (p<0,05) частот генотипов и аллелей в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения 2.

между исследуемой группой и группой сравнения 1 обнаружено не было. Следует отметить, что генотип CC встречался в 4,3 раза чаще у пациентов с АГ без ФП по сравнению со здоровыми добровольцами, однако эти различия не достигли статистически значимого уровня (21,7% против 5%; p>0,05).

Таблица 4
Сывороточная концентрация TGF- $\beta 1$ при разных генотипах гена TGFB1 G/C (+915) в изучаемых группах
Table 4
Serum concentration of TGF- $\beta 1$ in different genotypes of the TGFB1 G/C (+915) gene in the studied groups

Генотипы и аллели	Сывороточная концентрация TGF- $\beta 1$, пг/мл		
	Исследуемая группа	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2
Генотип GG	1701,7 [1411,9; 1908,0]	1316,3 [903,7; 1710,9]	556,1 [377,0; 904,5]
Генотип GC	1775,7 [1559,2; 1905,6]	1756,3 [483,7; 1813,3]	408,0 [224,4; 961,5]
Генотип CC	1764,6 [1648,7; 1903,4]	1438,0 [1196,3; 1797,7]	220,7 [220,7; 220,7]
Аллель G	1760,0 [1536,4; 1908,0]	1565,7 [854,3; 1802,3]	520,0 [239,1; 961,5]
Аллель C	1766,9 [1567,8; 1905,6]	1740,7 [900,8; 1807,8]	296,1 [220,7; 961,5]



ОШ развития ФП у пациентов с АГ и аллелем С гена TGFB1 G/C (+915) составило 2,6 (95% ДИ 1,5–4,4) по сравнению со здоровыми добровольцами. В то же время носительство генотипа СС повышало шанс развития ФП в 7,5 раза (95% ДИ 2,3–33,7).

На следующем этапе исследования мы сопоставили сывороточную концентрацию TGF- β 1 с различными генотипами и аллелями в изучаемых группах (табл. 4). Однако статистически значимых различий получено не было ни в одной из групп.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании сывороточная концентрация TGF- β 1 была значимо выше у пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП по сравнению с пациентами с АГ без аритмии и здоровыми добровольцами. Схожие результаты получены Lin X. и соавторами, которые выявили, что наиболее высокий уровень TGF- β 1 у пациентов с АГ и постоянной формой ФП, несколько ниже – в группе с пароксизмальной формой ФП, еще ниже – у пациентов с АГ без ФП, а наименьший – в группе здоровых [6]. Однако Behnes M. и соавторы получили прямо противоположные результаты. Сывороточная концентрация TGF- β 1 была статистически значимо ниже у пациентов с ФП (n=107) и составила 21,0 [15,4–27,6] нг/мл, по сравнению с лицами без аритмии (n=294), у которых средняя концентрация маркера была 25,0 [18,5–31,6] нг/мл (p=0,009) [7]. В то же время, по данным проспективного когортного исследования Cardiovascular Health Study, уровень TGF- β 1 не был статистически значимо взаимосвязан с риском развития ФП у лиц старше 65 лет [8]. Учитывая противоречивый характер вышеописанных исследований, особенно значимыми оказались результаты метаанализа 13 исследований, куда были включены 3354 пациента, который выявил зависимость между высоким уровнем TGF- β 1 и развитием ФП [9].

Обнаруженные в настоящей работе ассоциации между аллелем С и риском развития ФП отличаются от результатов исследований в других популяциях. Так, в китайском исследовании, выполненном Wang Y. и соавторами, генотип GG гена TGFB1 G/C (+915) был более распространен у пациентов с АГ и ФП, чем у пациентов с АГ без аритмии (p=0,009). В многофакторной модели после поправки на возраст и пол генотип GG увеличивал в 3 раза риск развития ФП (ОШ=3,09, 95% ДИ 2,11–6,59, p<0,01) [10]. В российском исследовании носительство генотипа GG гена TGFB1 G/C (+915) в группе пациентов с метаболическим синдромом (МС) в сочетании с ФП встречалось чаще, чем у пациентов с МС без данной аритмии (97,4% и 87,9% соответственно; $\chi^2=6,19$, p=0,013), и чаще, чем в контроле (97,4% и 86,6% соответственно; $\chi^2=8,77$, p=0,003). Группа пациентов с МС без ФП по частоте генотипа GG не отличалась от контроля (87,9% и 86,6% соответственно; $\chi^2=0,10$, p=0,755). Носительство GG генотипа повышало вероятность ФП у пациентов с МС (ОШ=5,28, 95% ДИ 1,46–19,18, p=0,012). Носительство аллеля С было ассоциировано со снижением риска ФП у пациентов с МС (ОШ=0,19, 95% ДИ 0,05–0,70, p=0,001) [5].

Обращает на себя внимание распределение генотипов в различных популяциях. Так, в китайской популяции распределение частот генотипов у пациентов с АГ и ФП и пациентов с АГ без аритмии было следующим: 106 (44,2%) и 94 (31,3%) – для генотипа GG; 74 (30,8%) и 110 (36,7%) – для генотипа GC; 60 (25%) и 96 (32%) – для генотипа CC [10]. В то же время в российском исследовании (Санкт-Петербург) наиболее часто встречающимся генотипом был GG. Его распространенность среди пациентов с МС и ФП, у пациентов с МС без ФП и практически здоровых лиц без сердечно-сосудистой

патологии составила 97,4%, 87,6% и 86,6% соответственно. Генотип CC был выявлен только у 2 обследованных из группы контроля [5]. В нашем исследовании анализ распределения частот генотипов по полиморфизму G/C (+915) гена TGFB1 в исследуемой группе показал, что 14 (23,3%) пациентов имели генотип GG, 29 (48,3%) – генотип GC и 17 (28,3%) – генотип CC. Распределение частот генотипов в группах сравнения 1 и 2 было следующим: 20 (33,3%) и 9 (45%) – для генотипа GG; 27 (45%) и 10 (50%) – для генотипа GC; 13 (21,7%) и 1 (5%) – для генотипа CC.

В работе Wang Y. с соавторами (2010) выявлено, что GG генотип G/C (+915) гена TGFB1 ассоциирован с высоким риском развития ФП и уровнем TGF- $\beta 1$ у пациентов с АГ [10]. Однако в нашем исследовании зависимость сывороточной концентрации TGF- $\beta 1$ от генотипа не была установлена в изучаемых группах, что может быть связано с влиянием медикаментозной терапии. Результаты исследования, выполненного Сергиенко И.В. и др., показали, что прием розувастатина у пациентов с ИБС уже через 3 месяца приводил к статистически значимому снижению уровня TGF- $\beta 1$ вне зависимости от дозы препарата [11]. В ряде работ показано влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на сывороточную концентрацию TGF- $\beta 1$. В исследовании, выполненном Князевой Л.А. и др., было установлено, что у пациентов с МС и АГ на фоне терапии телмисартаном в дозе 80 мг/сутки в течение 6 месяцев было значимое снижение уровня TGF- $\beta 1$, которое составило $20,5 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$) [12]. В работе, выполненной Wu Z.L. и соавторами, у пожилых пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка после терапии лозартаном в течение 6 месяцев отмечалось значимое снижение уровня TGF- $\beta 1$ ($p < 0,01$) [13].

Полученные результаты также можно объяснить влиянием других однонуклеотидных полиморфизмов в гене TGFB1 на сывороточную концентрацию TGF- $\beta 1$. Так, например, у женщин в постменопаузе с генотипом TT гена TGFB1 (T29C) сывороточная концентрация TGF- $\beta 1$ была на 40% выше, чем у женщин с генотипом CC ($p = 0,001$) [14].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сывороточная концентрация TGF- $\beta 1$ повышена у пациентов с АГ и ФП по сравнению с пациентами с АГ без аритмии и здоровыми лицами. Генотип CC и аллель C гена TGFB1 G/C (+915) статистически значимо чаще встречаются у пациентов с АГ и ФП. Полученные нами результаты свидетельствуют о целесообразности генотипирования полиморфного участка G/C (+915) гена TGFB1 у пациентов с АГ, поскольку при носительстве генотипа CC и аллеля C гена TGFB1 G/C (+915) увеличивается шанс развития ФП у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4701. (in Russian)
2. Bukvalnaya N., Yakubova L., Snezhitskiy V. Risk stratification of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension and the ways of primary prevention: a literature review. *Cardiology in Belarus*. 2023;15(2):258–268. doi: 10.34883/PI.2023.15.2.009. edn: XFCTRC. (in Russian)
3. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(5):425–435. doi: 10.1016/j.jacep.2017.03.002
4. Canpolat U., Oto A., Hazirolan T. Prospective DE-MRI Study Evaluating the Role of TGF- $\beta 1$ in Left Atrial Fibrosis and Implications for Outcomes of Cryoballoon-Based Catheter Ablation: New Insights into Primary Fibrotic Atriacardiomyopathy. *J. Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(3):251–259. doi: 10.1111/jce.12578



5. Ma Y., Ionin V.A., Zaslavskaya E.L. Polymorphic variants OF G/C+915 transforming growth factor beta 1 and atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome. *Arterial Hypertension*. 2018;24(1):93–100. (in Russian)
6. Lin X., Wu N., Shi Y. Association between transforming growth factor β 1 and atrial fibrillation in essential hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(1):2–87. doi: 10.3109/10641963.2014.913600
7. Behnes M., Hoffmann U., Lang S. Transforming growth factor beta 1 (TGF-beta 1) in atrial fibrillation and acute congestive heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(4):335–42. doi: 10.1007/s00392-010-0248-1
8. Rosenberg M.A., Maziarz M., Tan A.Y. Circulating fibrosis biomarkers and risk of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study (CHS). *Am Heart J*. 2014;167(5):723–8.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2014.01.010
9. Li J., Yang Y., Ng C.Y. Association of Plasma Transforming Growth Factor- β 1 Levels and the Risk of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155275. doi: 10.1371/journal.pone.0155275
10. Wang Y., Hou X., Li Y. Association between transforming growth factor beta1 polymorphisms and atrial fibrillation in essential hypertensive subjects. *J Biomed Sci*. 2010;17(1):23. doi: 10.1186/1423-0127-17-23
11. Sergienko I.V., Semenova A.E., Masenko V.V. Various doses of statins and coronary angiogenesis in patients with coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(5):22–27. (in Russian)
12. Knyazeva L.A., Shishova A.S., Goryainov I. Impact of treatment on subclinical inflammation markers and vasculature rigidity in patients with arterial hypertension with metabolic syndrome. *Modern problems of science and education*. 2012;6:267. (in Russian)
13. Wu Z.L., Xu D.L., Li Y. Effects of losartan on left ventricular hypertrophy and plasma transforming growth factor-beta1 in elderly patients with hypertension. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009;29(3):531–3.
14. Hinke V., Seck T., Clauget C. Association of transforming growth factor-beta1 (TGFbeta1) T29 --> C gene polymorphism with bone mineral density (BMD), changes in BMD, and serum concentrations of TGF-beta1 in a population-based sample of postmenopausal german women. *Calcif Tissue Int*. 2001;69(6):315–20. doi: 10.1007/s002230020024